

血流感染及血液培養之臨床意義

賴美珠^{1,2} 許國忠² 許啓森² 林金絲²

嘉義基督教醫院¹實驗診斷科²院內感染管制委員會

前 言

血流感染為最嚴重的臨床感染，致病的微生物包括細菌、黴菌、病毒及寄生蟲等等。對身體所有器官，如：心臟瓣膜、關節等造成威脅，嚴重者會導致病人休克、多重器官衰竭、瀰漫性血管內凝血，甚至死亡。而依據血液培養來正確診斷其病原菌，則攸關病人癒後。故本篇針對會影響血液培養品質的關鍵因素做介紹，希望能提昇醫護和檢驗人員正確的血液培養觀念。

臨床簡介

菌血症(bacteremia)：血液培養有非污染菌引起的細菌生長，不論其有無全身性症狀都可稱之。有菌血症的患者，不一定會出現臨床症狀，也不一定需要抗生素治療。敗毒症(sepsis)：血流或其他組織因致病菌或其毒素而產生發燒、寒顫、倦怠，心跳加快，呼吸急促等症狀，此診斷不需有血液培養陽性結果。敗血性休克(sepsis shock)指因敗毒症引起的休克狀態，此診斷亦不需有血液培養陽性結果。敗血症(septicemia)：有敗毒症的症狀再加上血液培養陽性。

因細菌進入血流的機制不同，可分為暫時性、間歇性和持續性菌血症。暫時性菌血症，通常為人體常在菌叢，進入血流之中，例如拔牙時口腔的正常菌叢會進入血流之中，但不久後即會被免疫系統清除。間歇性菌血症係指細菌來自血管外的膿瘍、蓄膿腔、或擴散性感染(化膿性關節炎、腹膜炎、蜂窩性組織炎)，斷斷續續將細菌釋放到血流之中。持續性菌血症通常為感染源直接感染血流系統，如亞急性細菌性心內膜炎、動靜脈瘻管感染、各種動靜脈導管感染。然而多數菌血症發生原因不明，僅有不到三分之一的菌血症可以追溯到感染來源。

體內有許多移除血流感染的機制，對健康和免疫力完整的人而言，其免疫系統移除突然進入血流的細菌需 30-45 分鐘。肝及脾臟扮演首要角色，血管內的嗜中性球扮演次要角色。具莢膜的細菌較難清除，特殊抗體的呈現則可促進清除工作。虛弱或免疫不全的病人如果得到血流感染則有高危險性，因血流中的感染菌株可能在數小時後不但未能被清除，且進一步致病。

Weinstein 等人調查許多血流感染危險因子[1]。他們研究 500 個菌血症及黴菌血症病例，大致上死亡率為 42%，半數的死

者直接歸因於敗血症。危險因子及其相對死亡率列於表一。Bryan 亦強調血流培養陽性族群的高死亡率。作者根據研究文獻歸納出：在住院病人中血液培養陽性的病人死亡率為培養陰性病人的 12 倍，因此實驗室絕對要儘快而正確完成血液培養報告，以提供臨床病人處置[2]。

實驗室人員需訂定血液培養實行規範：包括收集方式、次數及收集時間、培養的血量、培養基的成份及容量，何時及如何培養，及結果判讀。以下為這些因素的簡要摘略，可從 Bartlett 等人研究報告中查閱其相關細節[3]。

血液培養檢體蒐集

住院治療病人若為免疫不全者，當其發生血流感染而併發敗血症時，其死亡率可以高達 40% 以上，所以適時從血液中分離感染菌對診斷及癒後皆很重要。

每個預防污染的步驟應確實施行，以降低血液培養污染率。每個實驗室應追蹤其污染發生率做為品質保證，污染率應小於 3%。Bates 等人[4]估計污染的血液培養結果，會導致病人增加 20-39% 的住院費用，導因於不需要的長期抗生素靜脈注射治療及額外檢驗。他們亦強調兩套血液培養的重要性，如果只有單套培養陽性，通常為污染。

為減少從皮膚而來的污染菌，理想的靜脈注射的部位可做如下的處理：(1)以肥皂清洗。(2)以無菌水沖洗。(3)以 1-2% 的碘酊或優碘(iodine or povidone-iodine)作 1-2 分鐘皮膚消毒。(4)以 70% alcohol 洗去 iodine。實際執行時，通常肥皂清洗步驟可省略，但 iodine 混合物及 alcohol 消毒靜脈穿刺部位的步驟一定要執行，如果消毒後的部位又需觸診，採血者的手指必需先消毒或戴無菌手套才可接觸採血部位，如使用 povidone-iodine 步驟 4 可省略，必確認抽血前此部位已乾燥，才有消毒效果。

接著使用注射針抽血再打到血瓶中或真空採血器直接抽到血瓶中，而不適當是直接從靜脈或動脈導管抽血做培養的方法。但一個研究指出[5]，從 200 個病人的靜脈導管抽血培養與同時抽的週邊血液培養比較，其血液培養的陽性敏感度為 96%，特異性為 98%。顯示由導管或週邊血管抽血不管是敏感度或特異性並無太大的不同。Collignon 及 Munro[6]則說明臨床上從導管處血液培養陽性的重要性，推斷導管以半定量方式培養時，若菌量小於 15 個菌落與實際的敗血症較無相關性。

再者，原先建議從新生兒及小孩的中心靜脈導管抽血作培養時，新生兒的前 0.3mL 血液，小孩的前 1mL 血液，血液需先流掉再收集之後的血液，但 Shulman 等人[7]研究發現，血液需先流掉的體積並不如預期的那般重要。而臨床上為避免針扎引起的肝炎及 HIV 感染，將血液打入血瓶時不需要更換針頭的作法，在 Krumholz 等人[8]的研究亦指出，更換針頭並無助於污染率的下降。此研究結果曾被質疑，但有其它研究指出換針頭與不換針頭污染率並無明顯不同，以上歸納出只有確實執行消毒步驟，才可能使污染率減低。

抽取次數及抽取時間

大部份的研究者均同意在 24 小時內抽超過 3 次(套)的血液培養並無助於陽性率的提高[3]，所有最後證明為血液培養陽性的病例，抽的第一套血液其陽性率只有 80%，加上第二套陽性率為 90%，加上第 3 套陽性率則提高至 99%，因此一個病人最少需抽二套血液培養。惟 Paisley 和 Lauer 所描述的情形則屬例外[9]：除懷疑為社區性感染的菌血症小孩之外，單一瓶血量足夠的嗜氧血液培養即足夠。根據某一家醫院血液培養習慣的研究[10]：單一套血液培養的發生率從 1%-99%，中位數為 26%。估計每年多達 18,000 個菌血症病例被遺漏。他們再探討：20%到 30%的單套血液培養臨床上並不需要，且他們不自覺僅做一套培養並不足夠。在一間醫院，重點干涉及總體教育使單套血液培養率由 40%降為 24%；另一家醫院不必要的培養由 38%降為 12.5%。作者推斷出：所有醫院應監測單一套血液培養的情況，並適當矯正錯誤行為。

再者，抗生素使用之前，即先做血液培養，但已使用抗生素還是可以做血液培養，只是在結果判讀時應考慮此項因素。

最理想的抽血時間為病人的體溫上升達高峰時的前半小時，因為此時血液中菌量最多，但有時病人體溫高峰無法預測，故可依下列病人的情況決定抽血的時間及次數。表二列出病人的疾病及臨床症狀，以及其抽血培養的方式：

通常一次靜脈抽血需抽足夠打兩瓶血瓶的血量；包括一瓶嗜氧瓶，一瓶厭氧瓶。以前嗜氧瓶培養前需先通氣，目前已不需要。真正厭氧菌造成的菌血症被證實發生率下降，事實上 Sharp[11]推薦使用兩瓶嗜氧瓶，代替目前一瓶嗜氧瓶加一瓶厭氧瓶，以增加分離率。當懷疑厭氧菌感染時才使用厭氧培養瓶，通常嗜氧瓶為部分真空瓶，前端含 5~10%二氧化碳，此有利於兼性厭氧菌及嗜碳酸菌的生長。

Murray 等更進一步證實，過去十年間黴菌血症(大部分為酵母菌)發生率顯著上升；在路易士的 Barnes 醫院，黴菌血症上升 3 倍。故因此建議：在黴菌血症高危險群的病人，可評量用兩瓶嗜氧瓶代替一瓶嗜氧瓶加一瓶厭氧瓶[12]。實際上證實可增加微生物分離率。此實驗在 Duke University Medical Center 實行：三組不一樣配對的血瓶：(1)一瓶嗜氧瓶加一瓶厭氧瓶(每瓶 5mL 血液)；(2)兩瓶嗜氧瓶(每瓶 5mL 血液)；(3)兩瓶嗜氧瓶，當懷疑厭氧菌感染時再加上一瓶厭氧培養瓶。結果發現第三組有最大的分離率。從以上研究的數據，合理推斷兩瓶嗜氧瓶，當懷疑厭氧菌感染時再加上一瓶厭氧培養瓶，可以使臨床上重要致病菌的分離率至少增加 6%[13]。

體 積

採檢血量原則上依各家廠商之建議。在一項研究顯示[13]：成人在一次的靜脈抽血應抽 10~30mL 血液，如果每組血瓶的總血量小於 10mL 會使陽性率下降，尤其是免疫不全病人發燒或感染性心內膜炎病人。在抽血後各打 6.5mL 血液入一組血瓶後，立刻將剩餘的 8mL 血液打入另一組血瓶，比較其陽性率，結果發現增加注入血液量(8mL)那組其陽性率增加 17%。其中分離率增加最大的分別為：Staphylococcus aureus(26%)、Escherichia coli(16%)、Streptococcus pneumoniae(12%)。另一個超過 13,000 個血液培養的研究：注入 10mL 血液/瓶與注入 5mL 血液/瓶相比較，前組的陽性率增加 7.2%，最明顯增加為大腸桿菌及腸內菌科。在新生兒及小孩因其總血量較少，每次培養可接受 1-5mL 血量。血量與培養基的比例為 1:5~1:10，正好可稀釋血液中抗生素或抗菌物質。

Mermel 及 Maki 對一家醫院的研究調查發現；15%從大人抽的血液被打入 3.5mL 兒科血瓶，另有 5%被打入大人血瓶，但血量小於 5mL。此係醫療作業疏忽所致，有待改善。另外，在一個設計良好的配對研究實驗中，有 829 套血液培養檢體，每套分別各打入標準體積(平均 8.7mL)及少量血液(平均 2.7mL)，他們發現血流感染的測定率，後者的確有明顯下降。(92%相對於 69%)。他們評量在大人的血液培養，大致上每增加 1mL(增加至 6mL)血量可使陽性率提高約 3%。相同的，在另一家醫院的審查中，只有 17.5%的血液培養的血量是最合適的量。Alfa 等人[14]發現如果血瓶注入量過多會導致偽陽性。因此，每瓶之血液注入量最好勿少於 5mL，但也不要超過 10mL。從上述的實驗，可見實驗室負責人應制定血液培養注入血量的品質保證監測，以及適當的矯正措施。

培養基

血瓶培養基的功能為多重目的，並且添加許多營養成分，常使用者為：tryptic 或 trypticase soy、補充 pepton broth、brain heart infusion、columbia broth 及 brucella broth 等等，皆為市售成品。不同的製造者會在相同的基本培養基成分中，依所欲分離細菌的不同，添加其他成分組合。

市售血液培養瓶最常添加的成份是 0.025~0.05%抗凝劑(sodium polyanethol sulfonate; SPS)，此抗凝劑的目的為：有些細菌在血液凝集後會被嗜中性球吞噬及巨噬細胞消滅。SPS 可抑制嗜中性球及特定抗生素的活化，包括：gentamicin、kanamycin、streptomycin 及 polymyxin 等。亦可降低纖維素原之凝集現象，以及抑制許多血清補體成分之產生。此外，SPS 尚可抑制 *Peptostreptococcus anaerobius*、*Neisseria gonorrhoeae*、*Neisseria meningitidis* 及 *Gardnerella vaginalis* 的生長。添加 1% Gelatin 可中和 SPS。

在特別的情況下可使用含特殊成分的血瓶。當病人已使用 penicillin 或 cephalosporin 類藥物時，含 10% sucrose 的血瓶可使用來分離某些菌株。但目前大多已不使用此方法。

至於在血液培養瓶合併使用合成的抗生素移除樹脂，此舉可以吸附病人已使用的抗生素，有研究顯示若使用含抗生素移除樹脂血瓶，對某些敗血症患者的血液的菌株的分離率，確實有明顯的上昇[15]。另一個研究針對 1,185 組的血液培養瓶的進行評估，分別為含抗生素移除樹脂的 BACTEC NR16A & NR17A，與不含抗生素移除樹脂的 BACTEC NR6A & NR7A 相比較，結果顯示其陽性率分別為 90%，78%；證實含抗生素移除樹脂的血瓶菌量較多，在經過一天培養後，顯現出陽性率亦較高。在一個含 6,839 對血瓶的實驗中亦顯示：使用含抗生素移除樹脂可改善腸內菌科、*Enterococcus species*、*S. pneumoniae*、*viridans streptococci* 的分離率。

AIDS 的病人血中 *Mycobacterium species* 分離率有明顯上升，Shafer 等人報告[16]，15%新診斷為肺結核的病人，其血中可分離到 *M.tuberculosis* 許多市售的血瓶可以提高 *Mycobacterium species* 之分離率。如使用 BACTEC 13A、Isolator/BAC-TEC 12B-system 等系統之機器，並加上使用 M7H11/BHI biphasic medium 血瓶。

利用溶解—離心的血液培養系統

Isolator system 為廣泛使用的血液培養方法，可改善多種微生物的分離狀況，尤其是黴菌。其中含有 saponin 的特殊試管，以溶解血液中的紅血球及白血球，抽 7.5~10mL 的血液至試管中倒轉數次混合均勻，待溶解完全後，以 3000 rpm 離心 15 分鐘，再將沈澱物接種至適合的培養基。

許多實驗證明：使用 Isolator 試管進行血液培養，可提高某些菌株分離率及縮短培養所需時間。Bilie 等人的實驗證明[17]，使用 Isolator 試管所收集的血液，對酵母菌的分離時間可由 4.9 縮短為 2.1 天，對 *Histoplasma capsulatum* 則由 24.1 天縮短為 8.0 天，並使分離率提高 36.6%。

使用 Isolator 試管收集血液的缺點為 2~8 倍的污染率，惟其污染率可藉由培養基保持乾燥、消毒工作區域以及在無菌操作台裏操作的方式，將其降低。

檢 驗

血液培養瓶應培養在 35°C 的恆溫箱，細菌在培養基內生長的 6~18 小時內，會使血球溶血或產氣甚至變成混濁。在螢光燈下或熾熱光源下檢視有無生長，甚至應檢查血球沉澱的表層，因分散的菌落可能存於此。嗜氧瓶應在培養 12 至 24 小時後盲目次培養於 chocolate agar 培養基上，並置於含 5-10% CO₂ 35°C 的溫箱。多數實驗室並不針對厭氧瓶進行盲目次培養。可是只要有顯現陽性結果，嗜氧瓶及厭氧瓶皆應作盲目次培養。

血瓶應每天檢查其細菌生長情況，在一個 20,155 血液培養瓶(trypticase soy broth 和 thioglycollate broth)的研究報告[18]指出：只有 32 個 trypticase soy broth 瓶及 10 個 thioglycollate roth 瓶在 7 天後轉為陽性，其中 15 個 trypticase soy broth 瓶及所有 thioglycollate broth 瓶所長的菌株，多不具臨床意義。顯示只需培養 7 天即足夠。如使用 Bact/Alert blood culture system，只需培養 5 天，若為懷疑其它挑剔性菌種，如 *Haemophilus species* 或較少分離的 *Eikenella corrodens*、*Cardiobacterium hominis* 及 *Actinobacillus species* 則需較長的培養時間。

例行使用革蘭氏染色去檢查培養 24 小時且肉眼可見陰性的血瓶，並不須要。因為肉眼可見細菌混濁生長需 10⁶~10⁷CFU/mL，而革蘭氏染色可見菌株需 10⁵CFU/mL，數量相差不多。而 acridine orange stains 只需要 10³~10⁴CFU/mL，即可見感染菌株。Tierney 等人報告如果使用 acridine orange stains 去檢查肉眼可見陰性的血瓶，可使早期菌血症診斷提高 16.8%[19]。

電腦連線、自動血液培養系統

功能：持續、自動化監測，全世界目前有超過四種機型，包括：BacT/Alert、ATEC9240/9120、ESP(Extra sensing power)及 BioMerieux Vital blood culture system 等。以下介紹國內最常用的兩個系統：

BacT/Alert 血流培養系統，是美國最早開發及廣泛使用的自動化血流培養偵測系統。每個血瓶可加入 10mL 血液，利用細菌生長釋放二氧化碳(CO₂)，血瓶底部有一偵測 CO₂ 濃度的化學感應器，利用單向可讓 CO₂ 通透的濾膜與上層的培養液分開。當有 CO₂ 產生時感應器由綠色變為黃色，在顏色明顯改變前，光感應測試儀即可偵測出來。利用條碼上機，電腦可記錄每一次偵測的 CO₂ 濃度，若有陽性可立即顯示訊號。並可隨時由電腦查詢 CO₂ 的濃度曲線。

BATEC 9240/9120 血流培養系統：與 BacT/Alert 相似，只是偵測 CO₂ 濃度的原理為 CO₂ 產生時會激發瓶底螢光的釋放，再偵測螢光強度。每十分鐘偵測一次，威士忌瓶形狀的血瓶，注入血液後不需通氣(而 BacT/Alert 血流培養系統則需要通氣)，且可直接用真空採血器直接採血注入血瓶內。

自動血液監測培養系統的優點為節省人力，減少偽陽性和偽菌血症，增加微生物的分離速度及分離率。缺點為某些系統資料庫不足，培養基的選擇限制，需要較大的空間置放儀器。

美國兩家醫院使用 BacT/Alert 做為血液培養自動監測系統，統計其陽性培養所需時間及其菌種分佈，如表三和表四所列。

兩家醫院的分離菌種並無太大差別，只有 *S. pneumoniae* 在 Provenant Health Partners 醫院有顯著較高的分離率，因為在此醫院幾乎所有肺炎雙球菌均在 12 小時內被分離出來，在安裝此機器之前許多肺炎雙球菌被遺漏，因為此菌的細胞會有自溶現象，且之前手工系統又延遲判讀。

在某些病例，細菌的生長曲線可反應出其臨床意義，圖一列出四種最常見的生長曲線，此為 BacT/Alert 血液培養系統之研究。

曲線 A 通常最具臨床意義，反應血流中有相當高濃度的細菌。例如在 Veterans Affairs Hospital 其 *S. epidermidis* 在 12 小時內被分離的病人，通常有導管感染，24 小時後分離的 *S. epidermidis* 多為皮膚污染菌，另外，尚包括 coagulase-negative staphylococci、*Corynebacterium species*、*Propionibacterium species* 等等，這些細菌之臨床意義較小。*E. coli* 及 *S. pneumoniae* 多在 12 小時內分離，因其分裂速度較快。

曲線 B 通常亦具有臨床意義，反應血液中的致病菌濃度，或細菌代謝速度較低，或者是無醣解能力，因而產生 CO₂ 的速率較慢，如 *Pseudomonas species*。

曲線 C 的分離菌通常不具臨床意義，除非分離菌為酵母菌，因其陽性出現時間通常為培養 3 天後。

曲線 D：通常為注入培養瓶的血量過多，或血液中白血球數目較多所造成。偶爾可見 *Propionibacterium acnes*，但為皮膚污染菌居多。

但以上 4 種曲線不代表慢性生長菌的偵測情形，如 *Brucella species*。

表一 菌血症相關死亡率及危險因子

情 況	死亡率 (%)	死亡的相對危險性
病人年齡 (歲)		
<20	13.8	1.00
21-40	32.8	2.33
41-50	42.9	3.06
>50	49.8	3.55
菌株種類		
葡萄糖非發酵菌		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27.7	6.84
腸內菌科		
<i>Escherichia coli</i>	35.5	3.36
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	48.0	4.52
革蘭氏陽性球菌		
<i>Staphylococcus aureus</i>	32.7	3.08
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	22.0	2.08
Enterococci	45.5	4.28
單一菌株菌血症	37.7	
多重菌株菌血症	63.0	5.96
黴菌	67.7	
感染來源		
靜脈注射導管	1.1	1.00
泌尿生殖道	14.9	1.35
導尿管	37.8	3.38
外科創傷 (及燒傷)	42.9	3.88
膿腫	51.2	4.65
呼吸道感染	52.3	4.73
潛在易感染的情況		
外科手術	16.3	0.78
外傷	27.3	1.30
糖尿病	30.0	1.43
使用皮質類固醇	33.3	1.59
腎衰竭	37.5	1.79
腫瘤	42.1	2.01
肝硬化	71.5	3.40

參考文獻 [1]

表二 操作血液培養的指導方針

急性發熱病（如腦膜炎、細菌性肺炎）：當立即經驗性療法抗生素需投與時；或有感染症的病人（如骨髓炎、化膿性關節炎）需接受緊急外科手術時，左右兩手需各同時抽一套血液，共兩套血液培養。

如果不知造成發燒的導因為何，起初可間隔 45 ~ 60 分鐘抽二套血液做培養，其間隔時間的理由為：決定是否為持續性或間歇性菌血症，兩套在數分鐘內連續抽的陽性血液培養，可能反應為同一次的菌血症事件，與相隔一小時或相隔更久時間抽的兩套或更多套血液培養陽性相比較，可能較不具臨床意義。相隔一小時或相隔更久時間抽的兩套或更多套血液培養陽性，菌株由感染部位再次釋放較可信。如有必要可於 24 小時到 48 小時之後再抽更多套做培養。

如為急性感染性心內膜炎感染，可在治療開始前的 1 ~ 2 小時評估時間內，由三個不同部位，抽 3 套血液做培養，然後開始治療。如懷疑為亞急性細菌性心內膜炎，第一天可抽 3 套血液培養，每套至少間隔 30 分鐘，如皆為培養陰性，接下來的日子，可再抽取數套培養，臨床症狀懷疑為亞急性細菌性心內膜炎，若持續陰性培養，則懷疑為 nutritionally dependent streptococci 所引起，培養基需添加維他命 B6(pyridoxal)。

表三 BacT/Alert 血液培養系統研究：各個時間陽性培養數及其百分比

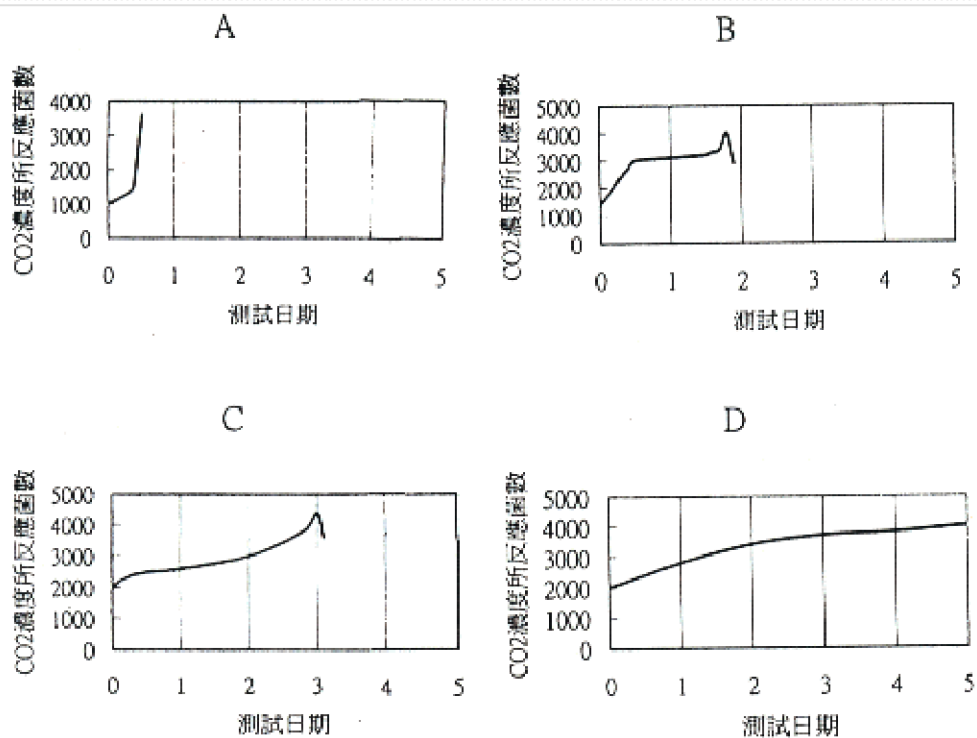
	Veterans Affairs Hospital (n=241)	Provenant Health Partners Hospital(n=466)
0-3h	5(2%)	16(3.4%)
4-11h	53(22%)	183(41.4%)
12-17h	55(23%)	78(16.7%)
18-24h	38(16%)	75(16.1%)
>24h	90(37%)	104(22.3%)

n：陽性總件數 參考文獻 [15]

表四 BacT/Alert 血液培養系統研究：菌種分佈及其百分比

Veterans Affairs Hospital (n=202)	Provenant Health Partners Hospital (n=209)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 44(21.7%)	<i>Staphylococcus</i> spp., 48(22.9%)
<i>Staphylococcus aureus</i> , 36(17.8%)	<i>Escherichia coli</i> , 33(15.7%)
<i>Enterobacteriaceae</i> spp., 24(11.9%)	<i>Streptococcus</i> spp., 25(12.0%)
<i>Streptococcus</i> spp., 22(10.9%)	<i>Staphylococcus aureus</i> , 25(12.0%)
<i>Escherichia coli</i> , 21(10.4%)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , 22(10.5%)
<i>Staphylococcus</i> spp., 21(10.4%)	<i>Propionibacterium acnes</i> , 12(5.7%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , 7(3.5%)	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , 11(5.3%)
<i>Propionibacterium acnes</i> , 4(2.0%)	<i>Enterobacteriaceae</i> spp., 10(4.9%)
Miscellaneous, 23(11.4%)	Miscellaneous, 23(11.0%)

n：分離菌總數，參考文獻 [19]



圖一 BacT/Alert 血液培養系統研究：生長曲線圖

結語

正確的採血時間、足夠的採血量、適當的採血次數、有助於提高陽性率。自動連續的偵測系統，可於最短時間內得知培養結果的訊息，並可提供醫師用藥參考。再者，對菌種的分離種類、數量和分離時間，均有助於污染菌的排除，為病人提供最好的治療。

參考文獻

1. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, et al: The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 54-70.
2. Byran CS: Clinical implications of positive blood cultures. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: 329-53.
3. Bartlett RC, Ellner PD, Washington JA II: *Cumitech 1: Blood Cultures*. Coordinating ed., JC Sherris. Washington DC: American Society for Microbiology, 1974.

4. Bates DW, Goldman L, Lee TH: Contaminant blood cultures and resource utilization: The true consequences of false-positive results. *JAMA* 1991; 265: 365-9.
5. Wormser GP, Onorato IM, Preminger TJ, et al: Sensitivity and specificity of blood culture obtained through intravascular catheters. *Crit Care Med* 1990; 18: 152-6.
6. Collignon PJ, Munro R: Laboratory diagnosis of intravascular catheter associated sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 807-14.
7. Shulman RJ, Phillips S, Laine L, et al: Volume of blood required to obtain central venous catheter blood cultures in infants and children. *Jpn J Parent Enteral Nutr* 1993; 17: 177-9.
8. Krumholz HM, Cummings S, York M: Blood culture phlebotomy: switching needles does not prevent contamination. *Ann Intern Med* 1990; 113: 290-2.
9. Paisley JW, Lauer BA: Pediatric blood cultures. *Clin Lab Med* 1994; 14: 17-30.
10. Schifman RB, Strand CL, Braun E, et al: Solitary blood cultures as a quality assurance indicator. *Qual Assur Util Rev* 1991; 6: 132-7.
11. Sharp S: Routine anaerobic blood cultures: still appropriate today? *Clin Microbiol Newslett* 1991; 13: 179-81.
12. Murray PR, Traynor P, Hopson D: Critical assessment of blood culture techniques: analysis of recovery of obligate and facultative anaerobes, strict aerobic bacteria, and fungi in aerobic and anaerobic blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1462-8.
13. Morris AJ, Wilson ML, et al: Rationale for selective use of anaerobic blood cultures. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2110-3.
14. Alfa M, Sanche S, Roman S, et al: Continuous quality improvement for introduction of automated blood culture instruments *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1185-91.
15. Lindsey JF, Riley PE: In vitro antibiotic removal and bacterial recovery from blood with an antibiotic removal device. *J Clin Microbiol* 1981; 13: 503-7.
16. Shanson DC: Blood culture technique: current controversies. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(suppl C): 17-29.
17. Shafer RW, Goldberg R, Sierra M, et al: Frequency of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with tuberculosis in an endemic area for AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1611-3.

18.Kiehn TE, Camarata R: Comparative recoveries of *Mycobacterium avium*/*Mycobacterium intracellulare* from isolator lysis-centrifugation and BACTEC 13A blood cultures systems. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 760-1.

19.Tierney BM, Henry NK, Washindton JA II: Early detection of positive blood cultures by the acidine orange staining technique. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 830-3.